

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

1006

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude BERATTO

Né le 3 octobre 1930, à Paris-18°

Présentée et soutenue publiquement le 25 novembre 1957

**DE QUELQUES FACTEURS
FAVORISANTS OU DETERMINANTS
DU COMA DIABETIQUE**

Président : M. DE GENNES, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1957

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : BERATTO

Prénom : CLAUDE

Date de soutenance : 25 novembre 1957

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

BERATTO (CLAUDE) — De quelques facteurs favorisant ou déterminants du coma diabétique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1957, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1957, N°).

BERATTO (CLAUDE) — De quelques facteurs favorisant ou déterminants du coma diabétique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1957, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1957, N°).

BERATTO (CLAUDE) — De quelques facteurs favorisant ou déterminants du coma diabétique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1957, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1957, N°).

BERATTO (CLAUDE) — De quelques facteurs favorisant ou déterminants du coma diabétique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1957, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1957, N°).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : BERATTO

Prénom : CLAUDE

Date de soutenance : 25 novembre 1957

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

BERATTO (CLAUDE) — De quelques facteurs favorisant ou déterminants du coma diabétique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1957, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1957, N°).

BERATTO (CLAUDE) — De quelques facteurs favorisant ou déterminants du coma diabétique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1957, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1957, N°).

BERATTO (CLAUDE) — De quelques facteurs favorisant ou déterminants du coma diabétique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1957, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1957, N°).

BERATTO (CLAUDE) — De quelques facteurs favorisant ou déterminants du coma diabétique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1957, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1957, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude BERATTO

Né le 3 octobre 1930, à Paris-18°

Présentée et soutenue publiquement le 25 novembre 1957

**DE QUELQUES FACTEURS
FAVORISANTS OU DETERMINANTS
DU COMA DIABETIQUE**

Président : M. DE GENNES, Professeur



PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1957

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DÉLARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	SICARD (A.)
	QUÉNU (J.)
	MÉNÉGAUX (G.)
	MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	DE GENNES (L.)
	MOREAU (R.)
	BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLÉRY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	LANTHÉJOL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-ptisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)

Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVLAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i>	Neurologie	LHERMITTE (F.)
	{ CABROL (C.)		{ GRASSET (J.)
	{ DEBEYRE (J.)		{ LE LORIER (G.)
	{ OLIVIER (G.)		{ LEPAGE (F.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS	Obstétrique	{ MERGER (R.)
	{ (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>		{ MORIN (P.)
	{ BUSSET (F.)		{ RAVINA (J.)
	{ GUYGOU (Ch.)		{ ROBEY (M.)
Bactériologie	{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>	Ophtalmologie	{ BRÉGEAT (P.)
	{ CHRISTOL (D.)		{ DESVIGNES (P.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Orthopédie	{ JUDET (R.)
	{ DESGREZ (P.)	Oto-rhino- laryngologie	{ AUBRY (M.)
	{ POLONOVSKI (J.)		{ MADURO (R.)
	{ SCHAPIRA (R.)	Parasitologie	{ BRUMPT (L.-C.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)		{ CHABAUD (A.)
Dermato- Syphiligraphie	DUPERRAT (F.)		{ ABOULKER (P.)
Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)		{ BARCAT (J.)
Histologie	{ COIJARD (R.)		{ BAUMANN (J.)
	{ N...		{ CAUCHOIX (J.)
	{ N...		{ DUBOST (C.)
Hydrologie	CORNET (A.)	Pathologie chirurgicale	{ FAUREL (J.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i>		{ FLABEAU (F.)
	{ DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		{ GERMAIN (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)		{ GOSSET (J.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i>		{ LAURENCE (G.)
	{ GAULTIER (M.)		{ LORTAT-JACOB (J.)
	{ HADENGUE (A.)		{ MATHÉY (J.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		{ OLIVIER (Cl.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)	Pathologie expérimentale	{ POILLEUX (F.)
			{ THOMERET (G.)
			{ VERNE (J.-M.)
			{ LOEPER (J.)
			{ MAURICE (P.)

	MM.		MM.
Pathologie médicale	BOUDIN (G.)	Pharmacologie	CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BOUVIER (J.-B.)		LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRICAIRE (H.)	Physiologie . . .	BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRISSAUD (H.)		PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	CASTAIGNE (P.)		DEJOURS (P.)
	CONTE (M.)	Physique médicale	D'JOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	DEROT (M.)		GOUGEROT (L.)
	DOMART (A.)	Pneumo- Phtisiologie . .	KREIS (B.)
	LAMOTTE (M.)		PICHOT (P.)
	LAROCHE (C.-P.)	Psychiatrie . . .	
	MACREZ (Cl.)	Psychiatrie infantile	MICHAUX (L.)
	MILLIEZ (P.)		
	PÉQUIGNOT (H.)	Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		Stomatologie . .
	ROYER (P.)	CHAPUIT (Mme A.)	
	THIEFFRY (St.)	Thérapeutique .	
	TURIAF (J.)		Urologie
WOLFROMM (R.)	KUSS (R.)		
N...			
Pédiatrie	JOSEPH (R.)		
	MOZZICONACCI (P.)		
	POLONOVSKY (Cl.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	MAYER (M.)
	HUGUIER (J.)		
	LÉGER (L.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	PADOVANI (P.)		
Clinique médicale	ROUX (M.)	Clinique pédiatrique . . .	LAPLANE (R.)
	DREYFUS (Gilbert)		
	HAGUENAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
	KOURILSKY (R.)		
Clinique neurologique . .	MARCHAL (G.)		
	DE SÈZE (S.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON (A.)
 Bibliothécaires } Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

¹
 Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions
 émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées
 comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
 ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GENNES

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
à l'Hôpital Broussais
Médecin des Hôpitaux
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.*

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE CRETEIL
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS .

Avant-propos

Les syndromes cliniques qui se traduisent, chez un diabétique, par une perte de conscience, ont une signification fort différente selon que la cétose urinaire et sanguine et l'abaissement du pH sanguin se compliquent ou non d'une insuffisance de la réserve alcaline.

Le coma diabétique véritable est celui où la cétose s'accompagne d'une acidose vraie.

Trois facteurs principaux dominent les conditions de l'évolution du diabète : l'hyperglycémie, l'acidose, l'hypersecrétion cortico-surrénale. Ces trois facteurs, d'ailleurs, ne s'observent jamais, en pratique, isolément. Ils s'enchevêtrent, au contraire, tout au long de l'évolution de la maladie, et c'est la prédominance du rôle respectif de chacun d'eux qui crée pour chaque malade un tableau clinique et biologique différent, et par voie de conséquence, une ligne de conduite thérapeutique variable pour chaque cas.

Certes, les progrès de la thérapeutique ont considérablement diminué le nombre, jadis élevé, des cas de coma diabétique véritable. Il n'est cependant pas exceptionnel, même chez l'enfant.

CHAPITRE I

Notions générales sur la pathogénie du diabète

On limite aujourd'hui la définition de « coma diabétique » aux cas qui surviennent au cours d'une cétose diabétique décompensée, s'accompagnant d'une acidose vraie. Il en résulte que le taux des bicarbonates sanguins ne peut permettre de définir l'entrée dans la décompensation, celle-ci n'étant, en réalité, que l'un des témoins du trouble fondamental parallèle à lui.

Les grandes étapes de l'évolution de nos connaissances sur cette question peuvent être résumées comme suit :

1828 — VON STOSCH décrit le coma chez un diabétique.

1848 — PROUT et GRISOLLE montrent qu'il existe en effet des rapports de cause à effet entre coma et diabète.

1860 — KAULICH décrit l'acétonurie.

1874 — KUSMAL publie une étude complète du diabète, dans laquelle il réserve un chapitre important au coma.

Puis ce sont les études :

— Cliniques : JACCOUD, LANCEREAUX, LÉPINE.

— Physiopathologiques : VON NOORDEN, HANDERSON et VAN SLYKE.

Enfin, l'avènement de l'insulinothérapie, avec BEST et BANTING, JOSLIN, ALLEN, RATHERY, Marcel LABBÉ, BOULIN.

* *

Deux points de vue sont à considérer.

Si l'on cherche les causes du diabète à partir des faits cliniques et expérimentaux, on est naturellement conduit à voir

dans le diabète la manifestation d'un déficit d'insuline. Si, au contraire, on envisage le trouble de la combustion du sucre et celui de la synthèse du glycogène qui sont à la base du diabète, dans le cadre des réactions fermentaires, plusieurs pathogénies sont possibles à considérer.

1) LA THÉORIE INSULINIENNE

Il y a un siècle déjà que certains médecins avaient attribué le diabète à un trouble fonctionnel du pancréas. Mais ce sont les travaux de MEHRING et MINKOWSKI qui, en 1889, en apportèrent la preuve. L'ablation complète du pancréas chez le chien entraînait dans les urines de celui-ci la présence de sucre et de corps cétoniques, il y avait également hyperglycémie.

HEDON démontre ensuite que cette action relevait de la sécrétion interne du pancréas, alors qu'il n'apparaît pas si l'on greffe la queue de cette glande.

Mais les médecins furent plus longs que les physiologistes à tirer les expériences pratiques de ces expériences. Il fallut que BEST et BANTING, en 1922, isolent l'insuline et livrent un extrait titrant 3 ou 4 unités cliniques par milligramme de substance sèche, pour obtenir leur conviction.

Aujourd'hui, on exige que l'insuline titre au moins 18 unités par milligramme, l'insuline réputée pure en titrant 23.

La découverte de l'insuline modifia de fond en comble les idées sur la pathogénie du diabète, et l'expérience montre que, à de très rares exceptions près, tous les diabétiques sont sensibles à l'action de l'insuline et que celle-ci fait disparaître tous les symptômes du diabète : hyperglycémie, glycosurie et acidose. Effectivement, les autopsies montrent que le pancréas des sujets morts de diabète contient environ quatre fois moins d'insuline que celui des sujets normaux.

— *Etude des causes du diabète* dans le cadre des réactions fermentaires :

Toute réaction fermentaire met en jeu cinq facteurs qui sont : la température ; le pH du milieu ; le substrat ; le ferment et le co-ferment.

— *Rôle de la température* : toute vitesse de réaction fermentaire est modifiée par une variation de température. Elle s'accroît de 7 à 8 % pour une élévation de 1° C. Mais pratiquement le diabète ne s'accompagne pas chez l'homme d'hyperthermie, si bien que ce facteur ne joue qu'accessoirement, dans le cas d'état infectieux fébrile.

— *Rôle du pH* : toute vitesse de réaction est sensible au pH du milieu. Si l'on expérimente, par exemple, avec de l'amylase, et qu'on fasse une série d'expériences dans des pH différents, allant de pH 4 à pH 8, on voit que la réaction, qui est très lente à pH 4, s'accélère à mesure qu'on s'approche de pH 6,5, puis décroît. On appelle pH 6,5, le pH optimum pour les hydrates de carbone.

Si l'on produit chez un animal une alcalose importante par hyperventilation pulmonaire et ingestion de bicarbonate de soude, on voit apparaître des corps cétoniques dans les urines. Il est donc certain que l'alcalose réalise l'une des deux manifestations typiques du diabète, et nous sommes ainsi conduits à rechercher si, en clinique, il existe des états diabétiques déterminés par l'alcalosé.

Or, on n'en a donné jusqu'ici aucun exemple probant. Sans doute à cause de l'observation d'une sous-alimentation (voisine du jeûne), qui est observée dans ces expériences. Or, on sait qu'une carence alimentaire suffit à elle seule pour créer promptement un état diabétique marqué. D'ailleurs, ces diabètes se dissipent dès la reprise de l'alimentation.

2) RÔLE DES VARIATIONS DE LA CONCENTRATION DU SUBSTRAT, DU FERMENT ET DU CO-FERMENT

Ici, le substrat est évidemment le glucose. Car si l'on parle de diabète, il n'est question que de ralentissement de la combustion du glucose et de ralentissement de la synthèse du glycogène à partir du glucose.

Quant à l'insuline, il y a lieu de se demander si elle intervient à titre de ferment ou de co-ferment.

Il semble que l'insuline soit un co-ferment, en raison de sa résistance à la chaleur et aussi en raison de sa double activité, alors que l'activité d'un ferment ne peut réaliser qu'une seule opération déterminée et spécifique. Et l'insuline peut agir aussi bien dans la combustion du sucre que dans la synthèse du glycogène.

Quant aux ferments qui réagissent la combustion du glucose et sa dégradation en ses termes ultimes CO_2 et H_2O , nous ne les connaissons pas encore, et les étapes même du métabolisme des hydrates de carbone nous sont également mal connues.

Dès lors, le dispositif diastasique qui intervient dans le métabolisme des hydrates de carbone se présente sous l'aspect suivant : au sein des tissus existent deux systèmes de ferments, l'un concourant à la combustion du sucre et l'autre à la synthèse du glycogène, facteurs sédentaires des processus diastasiques et inactifs par eux-mêmes, mais qui manifestent aussitôt leur activité lorsqu'ils arrivent en présence de l'insuline, élément ambulant du système fermentaire.

3) RÔLE DU CO-FERMENT ET DU SUBSTRAT

Les expériences d'AMBARD portant sur l'hydrolyse du sucre de canne par l'invertine permettent de mesurer la vitesse de cette réaction, en faisant varier la concentration du co-ferment. Cette vitesse croît avec cette concentration, d'abord très vite, puis de plus en plus lentement. Ce rythme est d'ailleurs commun à la plupart des réactions fermentaires.

De même la vitesse de réaction est en fonction du substrat, lequel est ici constitué par la saccharose.

Quand, par exemple, on indique qu'elle est de 0,10 g, cela veut dire qu'il y a 10 cg de saccharose dans 1 litre de solution sucrée.

L'étude de la vitesse de réaction se fera sur les variations de cette vitesse rapportée à la vitesse standard, qui est celle obtenue avec une concentration de saccharose de 1 ‰.

4) ROLE DU FERMENT

Reste à préciser le rôle du ferment sur la vitesse de réaction. Il peut se définir comme suit :

Toutes choses restant égales du côté des concentrations du substrat et du co-ferment, la vitesse de réaction est proportionnelle à la concentration du ferment.

Donc, lorsqu'on fera varier la concentration du ferment dans le rapport de 1 à 2 ou de 1 à 10, par exemple, la vitesse de réaction variera également dans le rapport de 1 à 2 ou de 1 à 10. Les exceptions à cette règle sont imputables à des conditions défectueuses d'expérience.

Mais il existe une limite à cette accélération de la vitesse de réaction par l'augmentation de la concentration du co-ferment, limite que nous révèle l'expérience et dont la raison d'être s'explique par les lois des réactions diastasiques. De même pour ce qui concerne le substrat.

D'autre part, il y a compensation du déficit de l'un des éléments de la réaction par l'excès d'un autre élément.

* *

Ces lois qui régissent les réactions diastasiques s'appliquent directement et pratiquement aux problèmes que soulève le diabète.

Si nous identifions le substrat avec le glucose, le co-ferment avec l'insuline, et si nous admettons que les concentrations des ferments qui régissent la combustion du sucre et la synthèse du glycogène restent normales chez le diabétique, nous arrivons aux constatations suivantes :

On peut calculer l'importance de l'ascension de la glycémie consécutive à la pancréatectomie, car l'insulinémie normale active presque au maximum la combustion du sucre. Partant de ce fait qu'avec une insulinémie normale et une glycémie normale, un homme sain brûle une quantité déterminée de sucre, on peut estimer quelle serait la quantité de

sucré qu'il brûlerait si nous lui injections de l'insuline, tout au moins en nous opposant à la chute de sa glycémie par des injections de glucose. L'insulinémie normale active presque au maximum le ferment qui préside à la combustion du sucre, et l'expérience confirme cette conception. On a pu le constater dès la pratique de l'introduction de l'insuline dans la thérapeutique du diabète, où l'on fut agréablement surpris de voir qu'il suffisait de quelques unités d'insuline par injection pour faire disparaître l'acidose chez les diabétiques. Or, lever l'acidose, c'est exalter la combustion du sucre.

Dès lors, il était naturel de s'attendre à retrouver chez le sujet sain ce qui était si manifeste chez le diabétique. On injecta donc de l'insuline à des sujets normaux. Mais grande fut la surprise lorsqu'on dut reconnaître qu'au lieu d'augmenter chez eux la combustion du sucre, l'insuline la diminuait.

La raison est que, l'insuline abaissant la glycémie, la petite accélération de combustion qui pourrait résulter, chez l'homme normal, de l'hyperinsulinémie, sera annulée par le ralentissement de la combustion dû à l'hypoglycémie.

Et que, l'injection d'insuline, qui est sans effet sur la combustion du sucre chez le sujet sain, l'élève au contraire chez le diabétique, parce que chez celui-ci il existe un déficit d'insuline. Dans ces conditions, l'accroissement de la vitesse de combustion du glucose, par l'injection d'insuline, l'emportera de beaucoup sur le ralentissement de la vitesse de combustion liée à la réduction de l'hyperglycémie par l'insuline.

Chez les grands diabétiques, le taux de l'insuline doit être extrêmement réduit, sans doute à quelques dixièmes de sa valeur normale, et chez ces malades l'injection d'une petite quantité d'insuline suffit à supprimer l'acidose, sans cependant faire varier sensiblement la glycosurie.

C'est ce phénomène, a priori curieux, que l'on a appelé « effet dissocié de l'insuline », et que l'on conçoit fort bien si on l'étudie dans le cadre des réactions fermentaires, et surtout si l'on consulte les statistiques.

La conclusion de tout ceci est qu'il suffit de très peu d'insuline pour accélérer grandement la combustion du sucre

chez un diabétique très pauvre en insuline, alors qu'il faut beaucoup d'insuline pour abaisser sensiblement, chez ce même malade, le taux de l'hyperglycémie dont dépend la glycosurie.

* *

En somme, on peut considérer comme suit les effets de l'insuline sur la synthèse du glycogène :

Si la synthèse du glycogène, à l'instar de la combustion du sucre, était activée au maximum par l'insulinémie normale, toute vie serait impossible. Ce serait la glycémie réduite à néant, ou presque, comme c'est le cas après des injections trop fortes d'insuline. Ce serait par suite la cessation de la combustion du glucose, donc la mort. Si nous vivons, c'est grâce à ce fait que le barème d'activation, qui est en fonction de l'insulinémie, est bien différent pour la synthèse du glycogène et pour la combustion du sucre.

L'accélération de la combustion du sucre, observée chez un diabétique à la suite d'une injection d'insuline, est la preuve certaine que le diabète est dû à un déficit d'insuline.

LE DIABETE HYPOPHYSAIRE

C'est la coïncidence fréquemment observée entre le diabète et l'acromégalie qui a attiré l'attention sur le rôle de l'hypophyse. On a supposé que cette glande freine la sécrétion de l'insuline par action nerveuse sur le pancréas.

Cette hypothèse fut confirmée en 1929 par les travaux de HOUSSAY qui, extirpant l'hypophyse à des chiens préalablement rendus diabétiques par pancréatectomie, les améliore, tandis que leur diabète s'aggrave de nouveau si on leur injecte du lobe antérieur d'hypophyse.

YOUNG, reprenant l'injection de lobe antérieur sur des chiens intacts, crée un état diabétique prolongé. Il constate que dans ce cas les îlots de Langerhans sont altérés et que le diabète devient de ce fait permanent, si la dose injectée a été forte. Et ce diabète de YOUNG provoqué présente tous les caractères du diabète ordinaire.

Ces travaux conduisent logiquement à envisager deux hypothèses principales :

- ou bien l'hypophyse sécrète une hormone qui neutralise l'insuline;
- ou bien elle sécrète une hormone qui freine la sécrétion de l'insuline par une action sur les îlots de Langerhans.

L'extrait hypophysaire ne neutralise pas l'insuline à la façon d'une antitoxine qui neutralise une toxine, il agit directement sur les îlots de Langerhans.

De tout ceci il résulte que la théorie insulinienne du diabète reste intacte. Elle doit seulement être complétée par cette considération qu'une suractivité de l'hypophyse peut activer une hypoactivité langerhasienne et même en être l'unique cause.

DIABETES GRAS ET DIABETES MAIGRES

CHABANIER a fait justice de ces pseudo-types de diabète, en démontrant que tout diabétique qui n'arrive pas à compenser la perte d'hydrates de carbone que comporte sa glycosurie, par une majoration de sa ration alimentaire, fait nécessairement de la dénutrition et de la cachexie, alors que dans le cas inverse, le diabétique se maintient dans un état de santé satisfaisant.

Par contre, ce qui doit entrer en considération, c'est le rôle des anomalies du fonctionnement du rein en tant que facteur de gravité du diabète.

Tant que l'hyperglycémie nécessaire à compenser le déficit de l'insuline restera inférieure au seuil rénal du glucose, autrement dit tant que la glycosurie sera absente, l'organisme ne perdant pas de sucre par les urines, soutiendra aisément l'hyperglycémie nécessaire à compenser l'état diabétique, le malade pourra continuer à brûler autant de glucose qu'un sujet sain, on pourra dire que son diabète est compensé.

Mais si la glycémie vient à excéder le seuil, ce qui signifie glycosurie, perte de sucre par les urines, l'organisme ne

pourra plus maintenir la glycémie au taux voulu pour compenser le déficit de l'insuline, le diabète sera décompensé. Plus le seuil d'un diabétique est bas, et plus la décompensation de son diabète sera précoce.

Mais à glycémie identique et à seuil identique, celui qui aura le meilleur rein, autrement dit celui qui aura la meilleure constante sécrétoire, sécrétera plus de sucre que l'autre, d'où il résulte ce paradoxe qu'un bon rein aggrave le diabète et que la pire chose qui puisse arriver à un diabétique, c'est d'avoir à la fois un bon rein et un seuil bas.

LA NOTION DE L'HEREDITE

R. BOULIN, dans une étude récente (1957) conclut que 30 % des diabètes sont héréditaires chez l'adulte, 50 % chez l'enfant.

Il en résulte que, contrairement à une opinion encore récente, le diabète serait une affection acquise (70 %) plutôt qu'héréditaire, son développement paraissant, en règle générale, contemporain de la cinquantaine, bien que la fréquence des diabètes infantiles et juvéniles semble aller croissant.

Ces chiffres comportent pourtant des réserves. Trop souvent, pour les établir, on se contente de l'interrogatoire des familles, procédé sujet à de nombreuses erreurs. Car de nombreux diabètes banaux sont ignorés de ceux qui en sont atteints. Il y a aussi des diabètes aglycosuriques, dans lesquels ni le malade ni le médecin ne provoquent de recherches de laboratoire plus complètes, telles que l'hyperglycémie provoquée, et qui n'en sont pas moins susceptibles de complications du diabète sucré, acido-cétose exceptée.

R. BOULIN estime que si ces épreuves étaient systématiquement faites dans les services d'ophtalmologie, de cardiologie, de neurologie et d'obstétrique, on décèlerait un nombre important de diabètes méconnus. Ces faits sont confirmés par la création, par cet auteur, d'une consultation prophylactique du diabète.

CHAPITRE II

Evolution du diabète

L'évolution du diabète peut se diviser en deux grandes étapes : celle du diabète compensé et celle du diabète décompensé.

Une ascension de la glycémie peut compenser plus ou moins un déficit d'insuline. Cette compensation pourra rester complète aussi longtemps que l'hyperglycémie qu'elle exige restera inférieure à la valeur du seuil rénal du glucose. Car dans cette phase du diabète, l'organisme ne perdant pas de sucre par les urines, maintiendra sans difficultés son hyperglycémie à un taux compensateur.

Il n'en sera plus de même lorsque, avec le progrès du diabète, le déficit d'insuline s'exagérant encore, l'hyperglycémie qui sera maintenant nécessaire pour le compenser, devra dépasser le seuil. A ce moment, la glycosurie s'installe, et la perte de sucre qui en résulte empêchera l'organisme de soutenir sa glycémie à la hauteur qu'exigerait une compensation complète.

Cette division fondamentale du diabète en phases de compensation et de décompensation repose donc essentiellement sur l'existence d'un seuil rénal du glucose.

La phase de décompensation peut à son tour être scindée en plusieurs étapes. Au moment où débute la décompensation, le diabétique peut encore brûler une ration d'hydrates de carbone préformés, voisine de la normale, soit de 300 à 400 g.

Lorsque la décompensation touche à son extrême limite, et qu'il y a menace de coma, la combustion des hydrates de carbone préformés est réduite à quelques grammes.

On peut diviser en plusieurs stades successifs cette grande phase de décompensation en la jalonnant par deux manifestations importantes :

- l'acidose ;
- et le coma.

On appellera donc phase de glycosurie simple, la première étape de décompensation du diabète, étape au décours de laquelle, tout en brûlant de moins en moins de sucre, le malade en brûle cependant encore assez pour éviter l'acidose.

On appellera phase acidosique celle qui commence avec l'apparition de la cétonurie. Elle constitue une étape vraiment nouvelle dans l'aggravation du diabète et comporte une symptomatologie très spéciale.

Enfin, le dernier terme, celui de la décompensation du diabète, c'est le coma : manifestation ultime de l'hypo-combustion du sucre poussée à l'extrême où à la symptomatologie acidosique s'ajoute une symptomatologie nouvelle presque entièrement nerveuse.

En résumé, les étapes successives de l'évolution du diabète peuvent se schématiser comme suit en quatre étapes :

- 1^{re} étape : hyperglycémie,
- 2^e étape : hyperglycémie et glycosurie,
- 3^e étape : hyperglycémie, glycosurie et acidose,
- 4^e étape : hyperglycémie, glycosurie, acidose et coma.

Entre chaque étape existent des transitions, et d'autre part, la thérapeutique pourra déplacer plus ou moins les limites qui séparent les différents états diabétiques. C'est ainsi qu'une restriction des hydrates de carbone pourra ramener plus ou moins temporairement un diabétique, de sa phase glycosurique à la phase d'hyperglycémie simple, et que l'insuline pourra même ramener un malade de sa phase acidosique à la phase glycosurique et même souvent à la phase d'hyperglycémie simple.

Mais ces chevauchements passagers d'une phase du diabète sur l'autre ne changent rien à ce qu'il y a de fondamental dans l'évolution de la maladie.

* *

La pathogénie du diabète, au cours de ces différentes phases, peut se résumer comme suit :

1) PHASE D'HYPERGLYCÉMIE SIMPLE

Dans la phase d'hyperglycémie simple, le glucose se comporte, vis-à-vis des cellules de l'organisme, comme l'urée, avec cette différence que sa pénétration dans les cellules est moins rapide que celle de l'urée. C'est grâce à cette différence qu'on peut injecter dans les veines une solution de glucose sans provoquer d'hémolyse et que, si l'on injecte très rapidement une grande quantité de solution concentrée de glucose dans les veines, par exemple un demi-litre d'une solution de glucose à 300 ‰ en cinq ou six minutes, on peut observer des convulsions suivies de mort, ainsi qu'il advient avec toute solution véritablement hypertonique au sens biologique du terme.

Ceci explique pourquoi, dans l'hyperglycémie chronique du diabète, l'égalisation de concentration du glucose dans les liquides intra et extra-cellulaires a grandement le temps de se réaliser, si bien que l'hyperglycémie plasmatique n'est pas un élément d'hypertonie. Ainsi s'explique que, contrairement au sujet qui, élevant sa tonicité plasmatique par une hyperchlorémie, a soif et devient polyurique, l'hyperglycémique simple n'est ni polydipsique ni polyurique.

2) PHASE DE GLYCOSURIE

Dans la phase de glycosurie, l'apparition du sucre dans les urines s'accompagne le plus souvent de polyurie, de polydipsie et de polyphagie.

Il est intéressant de rechercher les relations qui existent entre ces différentes manifestations.

On peut concevoir ainsi les rapports entre la polyurie et la polydipsie, par exemple :

Lorsque, chez un sujet normal, on fait apparaître brusquement de la glycosurie, par exemple au moyen d'une injection de phlorizine, on constate aussitôt une augmentation du volume des urines. Comme si, pour éliminer le sucre qui vient de s'ajouter aux autres composantes urinaires, le rein avait besoin d'éliminer davantage d'eau, ce que la clinique confirme. Cette eau étant prélevée sur l'ensemble de l'organisme, il en résulte une déshydratation cellulaire qui donne naissance à la sensation de soif. Si à ce moment le sujet est libre de boire à sa soif, il boira jusqu'à ce que la quantité d'eau ingérée ait compensé celle que les urines éliminent en excès. C'est donc bien la glycosurie qui provoque la polyurie, et la polyurie qui à son tour engendre la polydipsie. Et ces manifestations deviennent permanentes si le diabète devient chronique.

Ici encore le glucose se comporte comme une substance diffusible, au même titre que l'urée, et c'est pour cette raison que l'hyperglycémie n'est pas déshydratante comme peut l'être l'hyperchlorurémie. Encore faut-il laisser au glucose le temps de réaliser sa diffusion.

On appelle « tolérance » du diabétique la différence entre la quantité d'hydrates de carbone ingérée et celle qui est perdue dans les urines sous forme de glucose.

Mais toutes ces considérations ne sont valables que dans la mesure où le diabétique reste en équilibre azoté. Car s'il détruit ses propres albumines, il libère de ce fait du sucre dont on ne tient pas compte dans le bilan des hydrates de carbone, basé uniquement sur les ingesta et les egesta. Ce bilan se trouverait, dans le cas contraire, faussé.

C'est à cette phase glycosurique que s'observent les accidents cardinaux du diabète : polyurie, polydipsie, polyphagie et ses complications, dont les unes résultent de l'imprégnation des téguments par l'urine sucrée (prurit), dont les autres constituent dans l'aggravation des processus infectieux, due

à ce fait que l'infection évolue sur des tissus anormalement riches en sucre. Etant donné que l'hypocombustion du sucre altère les tissus et compromet leurs fonctions, on observe des troubles par hypocombustion du sucre et éventuellement par acidose. Parmi les premières, la plus fréquente est le prurit. Parmi les secondes, l'exaltation de la virulence et de la prolifération bactériennes : plaies atones, furonculose, anthrax (de pronostic grave), gangrène des membres inférieurs par artérite. Enfin, complications dues à l'acidose : artères, cristallin, système nerveux, troubles qui semblent pouvoir se comparer, ou même, selon NOBECOURT, s'assimiler à l'hypotrophie qui accompagne le diabète. L'hypocombustion du sucre, en effet, comporte nécessairement de l'hypotrophie.

Pour expliquer les accidents du système nerveux, il suffit de rappeler qu'un arrêt de la circulation dans le cerveau de quelques secondes suffit à abolir aussitôt et momentanément toute idéation, et que les centres respiratoires bulbaires, qui sont pourtant les plus résistants de tous les centres, sont irrémédiablement réduits à l'inactivité après trois ou quatre minutes d'asphyxie complète. Il n'y a donc pas lieu d'être surpris lorsqu'on voit le système nerveux manifester si souvent et si nettement sa souffrance au cours de l'hypocombustion du sucre, ni que les anciens auteurs disaient, avec quelque exagération sans doute, mais la proportion reste élevée, que tout diabète comporte des manifestations nerveuses.

3) PHASE D'ACIDOSE

Elle se caractérise par les phénomènes suivants :

- a) Surcharge de l'organisme par des radicaux acides.
- b) Abaissement du pH plasmatique.
- c) Abaissement de la réserve alcaline.

La relation de cause à effet entre ces manifestations et le diabète est démontrée par l'acidose expérimentalement provoquée par ingestion d'acide (HCl par exemple), tout à fait comparable à l'acidose des néphrétiques. Dans les deux cas le quotient respiratoire est abaissé, parce que le malade brûle

surtout des radicaux acides, des protéines et des graisses, dont le quotient respiratoire est peu élevé par rapport à celui des hydrates de carbone, dans la proportion de 70 au lieu de 90. C'est aussi pourquoi le diabétique acidotique élimine ses acides organiques sous forme de composés ammoniacaux, et pourquoi ses réserves alcalines sont abaissées.

La recherche des corps cétoniques dans les urines est donc nécessaire dès que l'on présume l'existence d'une acidose diabétique. L'acétone, comme l'alcool et le chloroforme, appartient à ce groupe de corps dont la diffusibilité est si grande que leur concentration dans les urines est toujours parallèle à leur concentration dans le sang.

4) PHASE DE COMA ET COMA HYPOGLYCÉMIQUE

Le coma diabétique est calme alors que le coma hypoglycémique s'accompagne de convulsions. Chez le premier, il apparaît au cours d'un déficit d'insuline et chez le second au cours d'un excès d'insuline. Malgré cela, il semble que tous les deux relèvent de l'hypocombustion du sucre. On ne saurait en douter puisque, expérimentalement, si l'on injecte du glucose dans les veines d'un animal dans le coma, celui-ci est levé instantanément. Or, l'acidose que déterminait l'hypoglycémie n'a pu disparaître dans ces quelques secondes, elle n'est donc pas la cause du coma diabétique. Par contre, on sait que toute ascension du taux de glucose dans l'organisme détermine instantanément une augmentation de la combustion du sucre, et cette instantanéité du phénomène correspond bien à celle de la disparition immédiate du coma.

L'hypothermie, le refroidissement de l'organisme observés dans le syndrome hypoglycémique résultent :

D'une part, de ce que le métabolisme général étant très réduit, la production de chaleur est, de ce fait même, notablement amoindrie;

D'autre part, de ce que, l'organisme restant inerte, en dehors des grandes crises convulsives, il se trouve ainsi privé de la source de chaleur que constitue le travail musculaire.

Le refroidissement est d'ailleurs d'autant plus accusé que la surface cutanée est plus importante par rapport à la masse corporelle, confirmant la « loi des surfaces » de Ch. RICHEL père. Aussi l'homme, du fait de sa surface cutanée relativement minime par rapport à sa masse corporelle, présente une hypothermie moins marquée que les animaux d'expérience.

Enfin, le mécanisme de la *faim* hypoglycémique s'explique par ce fait que, lorsque par une injection excessive d'insuline on a provoqué l'hypoglycémie, par une transformation accélérée du glucose en glycogène, on a, en fait, totalement privé l'organisme du seul hydrate de carbone qu'il utilise pour son métabolisme général : le glucose.

Si nous avons résumé ces travaux expérimentaux, c'est parce qu'ils confirment bien les notions pathogéniques que, dans les chapitres précédents, la clinique avait fait supposer.

* *

Le taux moyen de la glycémie à l'installation du cœur, est, d'après une étude récente (1948) de R. BOULIN, portant sur 81 cas, de 4,60 g. Par exception il peut tomber vers 1,20 g. C'est dans ces derniers cas que se justifie l'emploi des injections intraveineuses de sérum glucosé.

CHAPITRE III

Les trois grands facteurs déterminants du coma

Les trois facteurs du coma diabétique, comme cela ressort des pages qui précèdent, sont donc :

- L'hypoglycémie.
- L'acidose.
- L'hypersécrétion cortico-surrénale.

On peut résumer comme suit, d'après des travaux récents, comment chacun d'eux se comporte.

A. — L'HYPERGLYCEMIE

On s'est longtemps refusé à considérer l'hyperglycémie comme facteur conditionnant l'installation du coma diabétique. Il apparaît, cependant, que l'élévation du glucose sanguin joue un rôle de premier plan dans la constitution de la déshydratation. Car le glucose se comporte comme une substance essentiellement extra-cellulaire, sa présence dans le plasma et le liquide extra-cellulaire entraîne donc une augmentation de la pression osmotique efficace qui, pour une glycémie de 7 g par exemple, soit 6 de plus que la normale, représente une élévation de 33 milliosmones (LESTRADET).

Cette augmentation de l'osmolarité extra-cellulaire aura pour conséquence de provoquer une déshydratation cellulaire, par simple dilution et sans même qu'une perte urinaire soit nécessaire.

Le symptôme « soif » peut être rattaché à ce processus de déshydratation, au moins pour une large part, de même que la céphalée, par augmentation du volume circulant, les crampes et les troubles visuels.

Souvent, l'insuline stoppe ce processus. Mais parfois elle n'y suffit pas; l'hyperglycémie et ses conséquences persistent, l'expansion de l'espace extra-cellulaire se poursuit, d'où élimination accrue du chlore et du sodium. En somme, c'est au prix d'une forte déperdition en chlore et en sodium que le processus de défense corrige, plus ou moins parfaitement, la dilatation de l'espace extra-cellulaire. La soif et la diminution de la diurèse accompagnent l'hypertonie plasmatique ainsi créée. C'est ici que l'hormone antidiabétique trouve son champ d'action optimum.

Enfin, si l'évolution se poursuit, le capital électrolytique s'épuise, l'espace extra-cellulaire diminue progressivement, atteignant bientôt des chiffres inférieurs à la normale. A plus forte raison si l'apport d'eau n'est plus suffisant ou s'il est rendu impossible, alors que de petites éliminations d'eau persistent par la voie respiratoire ou par la sueur.

On voit alors le taux du chlore et du sodium urinaire atteindre des chiffres extrêmement bas, de l'ordre de quelques milliéquivalents par litre, alors même que le taux du chlore sanguin est abaissé, normal ou élevé. La mesure de la chlorurie, d'une technique aisée, même au lit du malade, représente donc un élément d'appréciation extrêmement précieux de l'état de la volémie, et par là même donne une idée de la phase évolutive atteinte, en ce qui concerne du moins la déshydratation extra-cellulaire.

Une importante contraction de la volémie amène en outre *ipso facto* une augmentation de l'hématocrite, de la protidémie, donc de la viscosité du sang et, par suite, une diminution de la filtration glomérulaire.

Il en résulte une diminution de l'élimination du glucose, car la fonction tubulaire étant peu touchée et la réabsorption du glucose demeurant à son taux antérieur, la presque totalité du glucose filtré se trouve ainsi réabsorbée.

Cette diminution de l'élimination urinaire du glucose aura pour conséquence une diminution relative de la diurèse. Le même phénomène se retrouve en ce qui concerne les corps cétoniques, dont l'élimination urinaire devient presque nulle dans certains cas.

Cette diminution de filtration a également pour corollaire une élévation du chiffre de l'urée sanguine déjà augmenté pour d'autres raisons.

La correction de ces troubles consiste dans l'injection intraveineuse immédiate d'une quantité extrêmement importante de solution d'électrolytes (sérum chloruré sodique et bicarbonate).

C'est dans cette éventualité que l'administration de solutés hypertoniques se trouve momentanément justifiée.

L'injection de plasma, qui aurait l'avantage théorique de maintenir, grâce à la pression oncotique des protéines un volume sanguin suffisant aux dépens même d'un liquide interstitiel diminué, n'est à envisager qu'en présence d'un collapsus tensionnel irréductible.

Cette réduction du milieu extra-cellulaire et de la volémie peut enfin être notablement aggravé, et cela de façon soudaine, par la brusque chute du glucose sous l'influence de l'insuline. C'est sans doute ainsi que s'expliquent certains collapsus vasculaires secondaires à l'injection d'insuline et, peut-être, le classique collapsus cardio-vasculaire de Frerichs. Ce collapsus paraît, au moins dans de nombreux cas, lié beaucoup plus à une chute brutale de la glycémie qu'à un tout autre facteur et en particulier à une hypokaliémie.

Tout ceci s'aggrave enfin à partir du moment où l'apparition de l'acidose fait perdre à la membrane cellulaire son intégrité anatomique et son fonctionnement normal.

B. — L'ACIDOSE

Le rôle de l'acidose, par contre, s'avère moins déterminant dans la production du coma diabétique.

Il est en effet désormais démontré que l'acidose est pratiquement absente du sang circulant. D'autre part, les acides cétoniques n'ont qu'une faible toxicité.

Au début, les acides cétoniques jouent un rôle utile d'appoint lorsque le glucose ne pénètre plus en quantité suffisante dans la cellule pour y assurer un apport énergétique suffisant. Mais lorsque leur accumulation dans le sang atteint des valeurs considérables de l'ordre de 20 ou 30 milliéquivalents ou plus, ils finissent, bien que toujours normalement utilisés comme appoint énergétique par l'ensemble des cellules à l'exception des cellules cérébrales, par retentir sur l'équilibre acido-basique de l'organisme, du fait même de leur radical acide. Ces acides prennent en effet la place, valence pour valence, des ions bicarbonatés.

Pendant un certain temps, l'organisme maintient un pH sensiblement normal, grâce à une hyperpnée considérable (respiration de Kussmaul) qui permet la libération de quantités importantes de CO_2 . Mais lorsque le taux des acides cétoniques s'accroît au-delà de certaines limites, les défenses se trouvent débordées et le pH s'abaisse fortement, atteignant très souvent des chiffres voisins de 7,0 et quelquefois même inférieurs. C'est la période d'acido-cétose sévère.

Or, l'acidose est par elle-même responsable de nombreux troubles qu'il convient de préciser :

1° L'acidose ne modifie pas l'utilisation des corps β -cétoniques (acétylacétique et acide β -hydroxybutyrique) qui sont utilisés par l'organisme exactement de la même manière que par le sujet sain ou le diabétique non acidotique.

En ce qui concerne le retentissement de l'acidose sur le taux de l'acide pyruvique sanguin, les résultats que nous avons obtenus aussi bien dans l'acidose expérimentale chez le chien que dans l'acido-cétose diabétique humaine montrent que le métabolisme de cet acide α -cétonique reste tout au long de l'évolution parfaitement normal. L'augmentation du taux de la pyruvicémie n'est qu'une apparence tenant au fait que 6 % environ d'acide acétylacétique sont dosés comme acide pyruvique dans la technique classique. La réalité d'un déficit

en cocarboxylase semble donc devoir être écartée, et bien entendu l'adjonction, dans un but thérapeutique, de cocarboxylase dans la lutte contre l'acido-cétose diabétique, ne se trouve plus justifiée. D'ailleurs, avant même cette démonstration biochimique, AZERAD et NATAF avaient attiré l'attention sur l'inefficacité thérapeutique d'une telle mesure.

2° L'acidose, par contre, retentit sur l'entrée du glucose dans la cellule.

Dans ces conditions, l'insuline, qui agit en définitive comme un catalysateur vis-à-vis de l'hexokinase, perd son efficacité. Il en résulte une diminution de la combustion du glucose et, par suite, de la quantité d'oxygène utilisable. Or, au-dessous d'un taux minimum d'oxygène, apparaissent les troubles cérébraux et en particulier la perte de conscience.

C'est en effet à l'acidose plus qu'à l'anoxie qu'il faut rapporter les comas transitoires des acidoses respiratoires, d'ailleurs quelquefois provoquées par l'inhalation intempestive d'oxygène. Il en est de même dans certaines néphropathies.

3° L'acidose amène encore, comme il a été montré *in vitro*, une dégradation des phosphates organiques, en particulier de l'A.T.P. dont on connaît le rôle majeur dans tous les processus métaboliques.

4° L'acidose entraîne une libération du calcium osseux et du phosphore. Mais il faut sans doute incriminer également d'autres facteurs, et particulièrement des facteurs hormonaux (cortico-surrénaux) dans cette déperdition phosphocalcique.

5° L'acidose retentit sur le système circulatoire périphérique. L'acidose, en effet, provoque une très importante diminution de la résistance périphérique compensée initialement par un débit cardiaque augmenté. Mais, ultérieurement, quand l'acidose s'intensifie, le cœur n'est plus capable de compenser l'abaissement de la résistance périphérique et une chute de la pression sanguine en résulte, tendant à créer un état de choc vasculaire. On peut rapprocher de cette notion la rareté, pour ne pas dire l'absence, de tension artérielle élevée au cours de l'acidose diabétique grave.

6° Au début de la constitution de l'acidose, quand la tension sanguine du gaz carbonique est encore importante, le tube terminal du rein échange, grâce à son anhydrase carbonique, le sodium et le potassium contre des ions H^+ et d'autre part, sécrète une grande quantité d'ammoniaque. L'intervention du rein vient donc épauler l'action du système respiratoire dans la lutte contre l'acidose.

7° Enfin, du fait de son action perturbatrice sur la cellule et sur la membrane cellulaire, l'acidose provoque un remaniement de la distribution des liquides intra-cellulaires, indépendamment de toute action osmotique.

En fait, l'hyperosmolarité plasmatique n'est jamais assez importante pour expliquer la perte de conscience. Elle est loin d'égaler celle que l'on rencontre, par exemple, dans les diabètes insipides lors d'une épreuve de la soif, et l'on peut remarquer que, dans ce dernier cas, si l'hypertonie plasmatique entraîne des troubles comme la soif, la fièvre, l'agitation, elle ne va jamais jusqu'à la perte de conscience. Par contre, l'acidose constitue un facteur prédisposant certain au coma diabétique par son action dans la production de la déshydratation et du déséquilibre électrolytique.

Le pH n'est pas une indication sûre. Il peut être très abaissé alors que la conscience est intacte. Mais il finit toujours par s'abaisser une fois le coma déclaré.

Enfin, l'acidose est relativement longue à se constituer et les signes cliniques peuvent présenter un certain retard sur les signes biologiques.

C. — LES PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES

L'hypophyse et le cortex surrénal jouent un rôle de premier plan dans le maintien de l'hyperglycémie et de la cétonémie élevée.

Néoglycogénèse et céto-génèse se font à partir des graisses de réserve et des protides tissulaires. Ainsi s'expliquent l'aug-

mentation considérable des lipides sanguins et l'élimination massive de tous les éléments constitutifs du protoplasma cellulaire : azote, phosphore, potassium et magnésium.

Ce catabolisme tissulaire, aggravé par l'acidose, l'empêche habituellement sur la vitesse d'élimination rénale et aboutit à une élévation plus ou moins notable de la concentration sanguine de ces éléments, dans le même temps que les cellules s'appauvrissent.

L'hypersécrétion hormonale est mise en évidence par une chute des chiffres des éosinophiles et des lymphocytes avec augmentation des neutrophiles pouvant quelquefois en imposer pour une infection intercurrente, et surtout par une augmentation importante de l'élimination des corticoïdes urinaires. On peut lui attribuer une part de l'augmentation de la perte du potassium par non réabsorption tubulaire. De plus, l'hypophyse et le cortex surrénal exercent une action inhibitrice sur l'hexokinase.

L'insulino-résistance, qui est un fait constant dans l'acidocétose diabétique sévère, peut ainsi relever de causes diverses :

a) L'acidose.

b) L'action antagoniste des hormones hypophysaires et surrénales.

c) Enfin de connaissance plus récente est la notion d'une diminution de la réponse du récepteur enzymatique insulinaire à la suite d'une déplétion expérimentale de la cellule en potassium, que celle-ci soit provoquée par un régime pauvre en K ou par des injections d'hormones corticales. Sous l'influence de cette perte potassique et de l'acidification concomitante du protoplasme cellulaire, on observe une diminution de la capacité de stockage du glycogène, avec courbe d'hyperglycémie prolongée, puis élévation permanente de la glycémie. Une telle hyperglycémie répond très mal à l'insuline, mais par contre se corrige parfaitement après disparition du trouble électrolytique cellulaire. Dans l'acidocétose diabétique se trouvent réunies toutes les raisons de déplétion potassique, on conçoit aisément le rôle primordial que peut jouer cette carence intra-cellulaire dans la constitution d'une

insulino-résistance. En fait, il est bien souvent impossible de préciser l'élément qui l'emporte dans la constitution de cette résistance à l'insuline. Il est d'ailleurs vraisemblable que ces trois facteurs : acidose, antagonisme hormonal, déplétion potassique, conjuguent leurs effets en un cercle vicieux que seul peut venir rompre le retour à un équilibre humoral satisfaisant, permettant à l'insuline de retrouver sa complète efficacité.

C'est dire l'intérêt primordial qu'il y a à corriger l'acidose (le pH). Cette correction sera obtenue à la fois :

1° Par un apport suffisant de bicarbonate ou de lactate de sodium.

2° Et surtout, par une réhydratation très large, qui a pour but de supprimer le collapsus respiratoire et de redonner ainsi au rein les éléments hydriques et minéraux qui lui permettront de rétablir, et surtout de maintenir, l'équilibre ionique provisoirement perturbé.

L'apport de potassium, pour les mêmes raisons, est également indiqué.

CHAPITRE IV

Conduite générale du traitement du coma diabétique

Lorsqu'une évolution sévère a conduit jusqu'à la période du coma, il faut se souvenir que celui-ci ne se définit pas seulement par la perte de la conscience, mais surtout par un abaissement de la réserve alcaline au-dessous de 30 volumes par centimètre cube.

Si bien que, malgré l'insuline, le traitement, à ce moment particulièrement grave, reste délicat et doit être institué dans les douze heures. Le danger immédiat est en effet dans la probabilité d'une intoxication par des produits intermédiaires du métabolisme des graisses et, à un moindre degré, des protéines. Les corps cétoniques qui se forment dans ces conditions sont rendus partiellement inoffensifs par l'élimination urinaire sous forme libre par l'ammoniaque élaboré par les reins, et par la réserve alcaline qui existe dans le sang (H.W. MUTH). Il se produit ainsi une déshydratation de l'organisme.

Le traitement consistera donc à administrer des hydrates de carbone, dont l'assimilation n'est possible qu'avec l'aide de l'insuline, qu'on prescrit en injection sous-cutanée à la dose de 100 unités, quand le sucre du sang atteint 600 mg pour 100 g, et de 300 unités ou davantage si le sucre du sang dépasse 1.000 mg.

Certains auteurs dépassent largement ces doses, qui ont été portées jusqu'à 600 unités au cours de la première journée, quand il s'agit de sujets ayant dépassé la quarantaine, et sans que l'on ait eu à déplorer le choc hypoglycémique.

La question de savoir si on doit, en même temps, procéder à des injections de glucose est contestée. Cependant, on peut employer cette technique quand la glycémie revient à des taux de 350 à 450 mg.

On conseille aussi la choline, à des doses faibles de 1 à 2 g, ajoutés à la perfusion goutte à goutte.

L'administration d'eau et d'électrolytes est capitale : 2.000 à 3.000 centimètres cubes en vingt-quatre heures représentant un minimum, du moins tant que le malade ne peut boire.

Le bicarbonate de soude peut être utile quand la réserve alcaline tombe au-dessous de 15 volumes.

Les pertes en potassium chez les diabétiques en période de coma sont comparables à celles que subissent les addisoniens ; leurs pertes en potassium sont considérables, et leur sensibilité à l'égard de cette substance (bloc cardiaque) est évidente. Pour remplacer les électrolytes, il faut donc recourir au sérum conservé, qui est bien supporté, et qui est préférable au sang complet. On l'a parfois remplacé par des sérums artificiels constitués par un mélange salin bien équilibré.

Il peut arriver enfin que les reins, pour des causes diverses, telles que l'insuffisance d'eau ou de chlore, ou encore par insuffisance cérébrale réflexe, semblent déficients. Les perfusions de chlorure de sodium sont alors indiquées pour faire baisser l'azote résiduel.

Les troubles circulatoires seront traités selon chaque cas particulier, étant très variables.

Le recours à la désoxycostérone est très discuté. Par contre, tous les auteurs sont d'accord pour l'utilité d'un lavage de l'estomac avec une solution salée et chaude, et d'un lavement.

* *

Mais ce qu'il ne faut avant tout pas oublier, c'est qu'il existe, dans une certaine mesure, un *traitement préventif* du coma diabétique. Et qu'il existe des signes d'alarme qui sont : nausées, vomissements, perte de poids, qui imposent une révision de l'équilibre glucidique, surtout s'il existe une cause reconnue susceptible d'amener sa rupture, telle qu'un jeûne, une infection, un traumatisme, une anesthésie.

Et l'on peut dire aujourd'hui que l'observation attentive de ces prémices diminuerait dans une importante proportion les cas de coma diabétique.

Conclusions

Les recherches sur la pathogénie du diabète sucré au cours de ces dix dernières années ont été dominées par cette notion qu'il faut considérer le problème sous des aspects différents, selon que la cétose sanguine et l'abaissement du pH sanguin se compliquent ou non d'une insuffisance de la réserve alcaline.

Dans le premier cas seulement peut survenir le coma diabétique véritable.

D'autre part, si la théorie insuliniennne reste la plus importante et la mieux démontrée, elle ne peut plus être considérée qu'en fonction de l'interdépendance constante qui la lie avec la surrénale et l'hypophyse.

C'est parce qu'elle accélère la combustion des sucres que l'insuline trouve dans le traitement du diabète une indication majeure. Mais, à la longue, le fait de ne survivre dans un état d'équilibre fragile que grâce à un apport quotidien, aboutit à un état de moindre résistance favorable à l'évolution des agressions les plus banales.

C'est à cette période que survient le plus généralement le coma diabétique.

Ceci dit, les trois grands facteurs favorisants ou déterminants du coma diabétique sont :

— *L'hyperglycémie*, qui agit par ses conséquences osmotiques.

— *L'acidose*, qui aboutit à un abaissement marqué du pH du milieu intérieur et, par voie de conséquence, à des pertur-

bations du métabolisme cérébral, du mécanisme enzymatique cellulaire et de l'hémodynamique.

— *Les perturbations hormonales* et plus particulièrement cortico-surrénales, qui accentuent la déplétion potassique et augmentent l'insulinothérapie. Mais la conduite de la thérapeutique est délicate du fait que ces perturbations hormonales se présentent évidemment sous des variantes personnelles à chaque malade.

Vu, le Doyen : BINET
Vu, le Président de Thèse : DE GENNES
Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

Bibliographie

- AMBARD (L.). — Le diabète et sa pathogénie. (Masson éd., Paris, 1946.)
- AMBARD (L.) et TRAUTMANN (S.). — Mécanisme des réactions fermentaires. (Masson, éd., Paris, 1937.)
- AUBERTIN (E.). — Le régime des diabétiques. (*Journal de Méd. de Bordeaux*, 1951, numéro spécial.)
- Les dégénérescences vasculaires au cours du diabète. (*Le Concours Méd.*, 13 mars 1954.)
- BAUDOUIN. — (*Congrès de Médecine de Marseille*, 1938.)
- BOULIN (R.). — L'alimentation des diabétiques. Cours de la clinique des problèmes alimentaires. (*Faculté de Paris*, 10 janv. 1951.)
- Considérations sur l'étiologie du diabète sucré. (*La Presse Méd.*, 12 octobre 1957.)
- La glycémie dans le coma diabétique. (*La Presse Méd.*, 30 oct. 1948.)
- BROUSTET. — Les complications nerveuses du diabète. (In *Diabète Sucré*, Mauriac, Paris, 1935, Masson, éd.)
- CASTAIGNE (P.). — Complications nerveuses du diabète. (*La Revue du Praticien*, 11 février 1957.)
- CONN (J.W.). — The spontaneous hypoglycemicias. (*Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 16 novembre 1940.)
- DARROW (D.C.). — Tissue water and electrolyte. (*Amer. Rev. Physiol.*, 1944, n° 6.)
- DECAUDIN (A.). — Cécité et diabète : problème social. (*Gazette de la Santé Publique*, décembre 1954.)
- DEBRÉ, SÉMELAIGNE, GILBRIN. — Hépatomégalies polycoriques. (*Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 15 juin 1934.)
- FEIN (D.). — Peripheral neuropathy in diabetis mellitis. (*Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 1940, vol. 115.)
- GILLILAND. — Recherches pour une meilleure utilisation de l'insuline. (*Le Médecin Français*, décembre 1951.)

- GIRAUD et PUECH. — Le traitement du diabète sucré à Vals-les-Bains. (*Le Concours Méd.*, 12 avril 1952.)
- GUILD, GRUB et SIDBURY. — (*Journal of Pediat.*, 1941, pp. 722-739.)
- HAGEDORN (H.). — Protamine insulinate. (*Journ. of Amer. Med. Assoc.*, 1936, p. 177.)
- HAMBURGER (J.) et MATHÉ (G.). — Métabolisme de l'eau. (*Editions Méd.*, Flammarion, Paris, 1951.)
- HOUSSAY. — (*C. R. Société Biologie*, 1929, p. 940.)
- JARRY (A.J.). — Evolution et pronostic du diabète insipide chez l'enfant. (*Thèse*, Paris, 1950.)
- JOSLIN (P.). — Coma diabétique. (*Arch. of International Medicine*, février 1937.)
- JOSLIN (P.) et WILSON (J.L.). — Causes de mort dans le diabète des enfants. (*British Med. Journ.*, 9 décembre 1950.)
- KLOTZ et LAURENT. — Diabète et testostérone. (*Soc. d'Endocrinologie*, Paris, 26 janvier 1950.)
- LE BARS (H.). — Physiologie de la glande pinéale. — (*Thèse vétérinaire*, Paris, 1948, Foulon, éd.)
- LESTRADET (H.). — Les facteurs du coma diabétique. (*La Presse Médicale*, 11 février 1956.)
- LICHTWITZ (A.) et PARLIER (R.). — Traitement du coma diabétique. (*Le Concours Méd.*, 9 avril 1955.)
- LOUBATIÈRES. — Le diabète permanent expérimental. (*Sté Chimie Biol.*, mars 1942.)
- MACH (R.S.). — (*Congrès de Méd. de Marseille*, 1938.)
- MAURIAC. — (*Soc. de Méd. et Chir. de Bordeaux*, 22 mai 1940.)
— Le diabète sucré. Questions controversées. (Masson, éd., Paris, 1935.)
- MERLE (E.). — Rôle de l'hypophyse dans la pathogénie de l'insulino-résistance. (*Concours Médical*, mars et avril 1951.)
- MONGIN (M.). — Les hypoglycémies spontanées. (*Le Concours Médical*, 13 mars 1954.)
- MUTH. — Die Therapie des Coma Diabeticum. (*Berliner Mediz.-Zeitschrift.*, 15 déc. 1950.)
- PECK. — Mélanges d'insulines et insuline modifiée. (*Medical Clinics of North America*, 1947, 31, p. 345.)
- PLATTNER (C.H.). — Le métabolisme du potassium. (Masson, éd., 1953.)
- RATHERY (F.). — Le diabète sucré (Leçons cliniques). (Baillière, éd., Paris, 1936.)

- RAMBERT (P.). — Conditions d'apparition des lésions dégénératives du diabète. (*La Revue du Praticien*, 11 février 1957, T. VII.)
- RUDOLF (M.). — L'insuline protamine cristallisée. (*Le Concours Méd.*, 10 novembre 1951.)
- SENDRAIL. — Accidents de l'insulinothérapie au cours du diabète. (*Médecine et Hygiène*, 15 avril 1951.)
- UHRV (P.). — Traitement du diabète. (Masson, éd., Paris, 1951.)
- WHITE (P.). — Modified Protamine insulin (N P H 50). (*Journ. of Amer. Med. Assoc.*, 1949, pp. 141-312.)
- YOUNG. — (*The Lancet*, 1937, p. 372.)

